

ASPECTOS PRÁCTICOS DEL MANEJO DEL HIPOTIROIDISMO EN APS

Autora: Dra. María Fernanda Silva C., Residente Medicina Familiar Adulto UC

Editora: Dra. Isabel Mora M., Docente Departamento Medicina Familiar UC

Fecha de la revisión: noviembre 2021

Resumen de Portada:

El hipotiroidismo primario y subclínico son condiciones de consulta frecuente en APS. Conocer los distintos factores que influyen en el diagnóstico, estudio, manejo y seguimiento es una competencia básica que todos los médicos de atención primaria debieran manejar. Este artículo tiene por objetivo responder a las preguntas más frecuentes que se presentan en la práctica habitual en el manejo de un paciente con hipotiroidismo primario y subclínico.

Palabras claves: Hipotiroidismo primario, hipotiroidismo subclínico, práctica APS.

Introducción

El hipotiroidismo primario, clínico o manifiesto y subclínico, es una patología altamente frecuente en APS; su correcto manejo depende de muchos aspectos prácticos que hay que tener en consideración para su tratamiento.

El hipotiroidismo primario (HP) se define a través de exámenes de laboratorio dado por una TSH elevada con T4L baja¹. El rango de TSH considerado normal va desde 0,45 a 4,5 mU/L, donde los rangos de referencia se definen estadísticamente entre percentil 2,5 a 97,5 en una población aparentemente sana con requerimientos de yodo normal².

El hipotiroidismo subclínico (HSC) se define como TSH alta con T4L normal, se considera dentro de este cuadro una subclasificación definida como HSC leve o grado 1 con TSH >4,5 y <10, y el HSC severo o grado 2: TSH>10².

Las manifestaciones clínicas son poco específicas y no diagnósticas, siendo las más frecuentes: intolerancia al frío, fatiga, aumento de peso, piel seca, estreñimiento y cambios en la voz³.

Epidemiología

A nivel global, el hipotiroidismo primario tiene una prevalencia del 2%, el cual aumenta con la edad llegando a un 5% en mayores de 60 años. En mujeres es hasta 5-10 veces más frecuente y en raza caucásica².

En cuanto al hipotiroidismo subclínico, este tiene una prevalencia muy variable, la cual va desde 4-20% en población adulta y es más frecuente en zonas con exceso de yodo⁴.

En Chile, según la última Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2016-2017, el HP tiene una prevalencia de 2,2% y la sospecha de hipotiroidismo total, definido solo por una TSH >4,2 llega a ser de un 18,6%⁵.

El primer estudio transversal⁶ de aproximación de normalidad de rango de TSH en la población chilena, el cual se realizó en base a la ENS del 2009-2010, mostró que nuestro valor de percentil 97,5 para definir el límite superior normal, es más alto que lo descrito en la literatura, dando una prevalencia de hipotiroidismo de 4,82% vs 22,5% si se tomara como normal el valor límite del kit de laboratorio. Este estudio abre la posibilidad de ampliar

nuestro rango de normalidad de TSH en nuestra población y, de esa manera, evitar el sobre diagnóstico de hipotiroidismo subclínico.

Screening

Si bien el hipotiroidismo es una enfermedad altamente prevalente con un diagnóstico relativamente fácil a través de exámenes de laboratorio, dentro de las distintas asociaciones internacionales es un tema muy controversial ya que no existe un consenso claro sobre su screening. Si bien el MINSAL reconoce grupos poblacionales con mayor riesgo para desarrollar dicha enfermedad, al igual que la USPSTF, concuerdan en que la evidencia actual es insuficiente para evaluar el balance de beneficios y daños del screening universal de la disfunción tiroidea en adultos asintomáticos no embarazadas. Por este motivo, el screening universal no se recomienda⁷.

Aspectos prácticos de manejo

A continuación, revisaremos ciertos aspectos prácticos que se deben tener en consideración en el manejo del hipotiroidismo en situaciones frecuentes en APS.

Hipotiroidismo Primario:

Ante la sospecha clínica de HP se debe solicitar TSH en primera instancia⁸, pero dada la alta variabilidad de este valor en el tiempo es que, en caso que salga elevada, se debe repetir TSH + T4L a los 3 meses.

Como se mencionó anteriormente, el diagnóstico del HP se realiza a través de exámenes de laboratorio cuando se presenta un patrón de TSH alta y T4L baja.

Bajo estas condiciones siempre se debe iniciar tratamiento. Los objetivos de la terapia son:

- 1- Resolución de los síntomas y signos de hipotiroidismo.
- 2- Lograr la normalización de la TSH sérica.
- 3- Evitar el sobretratamiento, especialmente en los ancianos⁸.

Se debe iniciar tratamiento con dosis de 1-1.6 mcg/Kg al día para adultos <65 años y sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, y considerar comenzar con dosis de 25-50 mcg/día en adultos >65 años o antecedentes de enfermedad cardiovascular^{8,9,10}.

Durante el periodo de ajuste de tratamiento se debe solicitar solo TSH cada 6-8 semanas^{9,10}, periodo de 5 vidas medias de levotiroxina (LVT). Dicho ajuste no debe ser mayor al 20% de la dosis semanal total de la LVT. Una vez lograda la estabilización de TSH posterior a 6 meses, mantener control clínico y con TSH anual. Solo considerar control con TSH y T4L en caso de que, a pesar de un valor de TSH en rango normal, el paciente se mantenga muy sintomático¹⁰.

Para tener un óptimo control del hipotiroidismo hay que recordar la correcta adherencia del tratamiento, es decir, tomar el medicamento en ayunas, idealmente con agua, separado al menos de un hora de comidas y de otros medicamentos que puedan interferir en su absorción y tomando en cuenta el peso de la persona para los ajustes, ya que a mayor peso tendrá mayor requerimientos³.

Hipotiroidismo Subclínico:

El Hipotiroidismo subclínico es un diagnóstico bioquímico dado por TSH alta con T4L normal. Dentro de este cuadro, el 70-90% tiene niveles séricos de TSH por debajo de 10 mUI/L (Grado 1)¹¹. Tiene una naturaleza transitoria, ya que la tasa de recuperación general del HSC de grado 1 es del 30% a los 3 años y del 62% en 5 años⁴. Por esta razón, siempre que se sospeche HSC se debe recontrolar con exámenes a los 3-6 meses antes de realizar el diagnóstico.

En general, son oligosintomáticos y se estima que 1 de cada 3 pacientes es asintomático¹¹.

El HSC se asocia con distintos outcomes en salud dependiendo del nivel de alteración de TSH. Valores de TSH entre 4,5 y 9,9 solo han mostrado una fuerte asociación con progresión a HP y síntomas de hipotiroidismo, además de dislipidemia mixta como factor de riesgo cardiovascular.

Se ha demostrado que la tasa de progresión de HSC a HP es de 4,3% al año en pacientes con TPOAb (+), en comparación con 2,6% anual de quienes presentan anticuerpos negativos⁴.

Con respecto a los *outcomes* en salud relacionados a HSC con valores de TSH >10, la evidencia muestra que la progresión a HP y síntomas de hipotiroidismo, dislipidemia mixta, mayor riesgo de síndrome coronario agudo y mayor riesgo de insuficiencia cardíaca presentan fuerte asociación, y solo existen asociaciones débiles con el mayor riesgo de accidente cerebrovascular y el declive de la función cognitiva¹².

Muchos estudios han abordado la gran duda clínica de cuándo tratar el hipotiroidismo subclínico. Una de las recomendaciones más recientes y completas en relación a este tema es la publicada en el 2019 por British Medical Journal¹³, que se basó en una revisión sistemática cuyo objetivo era evaluar el beneficio del tratamiento con levotiroxina en adultos con HSC realizando un análisis de subgrupo según edad. En los menores de 65 años se incluyeron 20 ensayos clínicos controlados aleatorizados (o *randomized controlled trial*, RCT) con un N° total de participantes de 1.455, y en mayores de 65 años se incluyeron 21 RCT con un N° total de 2.192 participantes. Se midieron los *outcomes*: calidad de vida, síntomas de hipotiroidismo, síntomas depresivos, función cognitiva, eventos cardiovasculares y mortalidad.

En el grupo de **menores de 65 años**, con alta calidad de la evidencia, se mostró que el tratamiento versus el no tratamiento no tenía ninguna diferencia significativa en síntomas de hipotiroidismo y en síntomas depresivos. Con moderada calidad de la evidencia, resultó no haber diferencia significativa tratar versus no tratar en calidad de vida, además mostró que podría haber poca o ninguna diferencia en la función cognitiva, y fue incierto si había poca o ninguna diferencia en eventos cardiovasculares y mortalidad total.

En el grupo de **mayores de 65 años**, los resultados al comparar el tratamiento con levotiroxina versus el no tratamiento mostró con alta calidad de la evidencia que hay poca

o ninguna diferencia significativa en calidad de vida, síntomas de hipotiroidismo, síntomas depresivos y función cognitiva, y que podría haber poca o ninguna diferencia en eventos cardiovasculares y mortalidad.

Por lo anterior, la recomendación de BMJ 2019 en relación al tratamiento del HSC en adultos es fuerte en contra del tratamiento. Esta recomendación no aplica para: TSH >20, síntomas severos, mujeres que deseen embarazarse o estén embarazadas y adultos <30 años, ya que esos grupos no fueron bien representados en el estudio¹³.

En adultos mayores de 65 años con HSC, los expertos endocrinólogos de la Red UC Christus recomiendan no tratar a menos que exista TSH > 8.5-10 junto a factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardiaca, demencias, síntomas depresivos o bocio, evaluando la fragilidad y evitando el sobretratamiento. Recomiendan además comenzar con dosis bajas de 25-50mcg/día y con controles más cercanos.

La mayoría de las guías internacionales (ATA 2012, ETA 2013, NICE 2018, UptoDate 2018, JAMA 2019^{14,15}) al igual que expertos endocrinólogos de la Red UC Christus, recomiendan tratar el HSC con TSH>10, y en los menores de 65 años cuando la TSH<10 considerando realizar una prueba terapéutica por 6 meses. Si los valores de TSH están entre 4,5 y 9,9 se deben considerar la sintomatología, los factores de riesgo cardiovascular y las comorbilidades. Siempre evitar el sobretratamiento.

¿Cómo realizar una prueba terapéutica por 6 meses?¹⁰

Se debe pensar en realizar una prueba terapéutica por 6 meses en personas menores de 65 años que presentan TSH<10 mIU/L en 2 ocasiones separadas con 3 meses de diferencia y con síntomas de hipotiroidismo. Si los síntomas no mejoran después de comenzar con levotiroxina, cuando la TSH sérica se encuentre dentro del rango de referencia, considere suspender la levotiroxina y continúe con monitorización.

¿Cómo realizar la monitorización en el HSC no tratado?¹⁰

Hipotiroidismo subclínico no tratado o adultos que han suspendido el tratamiento con levotiroxina, considere medir TSH y T4L:

- **una vez al año** si tienen características que sugieren una enfermedad tiroidea subyacente, como una cirugía tiroidea previa o niveles elevados de autoanticuerpos tiroideos; o
- **cada 2 a 3 años** si no tienen características que sugieren una enfermedad tiroidea.

Sobretratamiento y sobreuso de la levotiroxina:

Se ha informado que hasta un 40% de los pacientes de 65 años o más tratados con levotiroxina tienen hipertiroidismo subclínico iatrogénico, el cual ha demostrado grandes efectos adversos, tales como: la fibrilación auricular, la pérdida de densidad mineral ósea y las fracturas osteoporóticas que se asocian con el sobreuso de levotiroxina¹⁶.

El efecto de la terapia con levotiroxina en pacientes de edad avanzada con niveles de TSH<10 mUI / L sigue sin demostrar beneficios¹⁶, incluso hay algunos estudios que muestran

que en población mayor a 85 años el hipotiroidismo subclínico puede tener un efecto protector.¹⁷

Conclusiones

- Hipotiroidismo es una condición altamente prevalente en APS, ya sea como hipotiroidismo primario o subclínico.
- Los rangos de TSH y objetivos terapéuticos dependen de la población a tratar.
- Si bien tratamiento del hipotiroidismo subclínico es aún controversial, existe cierto consenso sobre tratar con TSH>10 y en TSH entre 4,5-9,9 dependiendo de la edad y condiciones concomitantes.
- En cuanto a los adultos mayores, la mayoría de las nuevas recomendaciones concuerdan en evitar el sobretratamiento ya que puede desencadenar resultados nocivos.

Referencias:

- 1- Diagnosis of and screening for hypothyroidism in nonpregnant adults. Author: Douglas S Ross, MD. UptoDate, Aug. 2021.
- 2- DIRECTRICES ATA / AACE | NOVIEMBRE DE 2012. Pautas de práctica clínica para el hipotiroidismo en adultos: copatrocinado por la Asociación Estadounidense de Endocrinólogos Clínicos y la Asociación Estadounidense de Tiroídes. Jeffrey R. Garber. Rhoda H. Cobin, Hossein Gharib. Rachel Pessah-Pollack, Peter A. Singer. Kenneth A. Woeber, DOI:<https://doi.org/10.4158/EP12280.GL>
- 3- Wilson SA, Stem LA, Bruehlman RD. Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2021 May 15;103(10):605-613. PMID: 33983002.
- 4- Pearce, S. H., Brabant, G., Duntas, L. H., Monzani, F., Peeters, R. P., Razvi, S., & Wemeau, J. L. (2013). 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *European thyroid journal*, 2(4), 215–228. <https://doi.org/10.1159/000356507>
- 5- Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Departamento de estadísticas. Ministerio de Salud. Chile.
- 6- Mosso, Lorena, Margozzini, Paula, Trejo, Pamela, Domínguez, Angélica, Solari, Sandra, Valdivia, Gonzalo, & Arteaga, Eugenio. (2013). Aproximación al patrón de normalidad de TSH para la población chilena según Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. *Revista médica de Chile*, 141(1), 95-103. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872013000100013>
- 7- Screening for Thyroid Dysfunction.Putting Prevention into Practice. AN EVIDENCE-BASED. JENNIFER CROSWELL, MD, MPH, Medical Officer, U.S. Preventive Services Task Force Program, Agency for Healthcare Research and Quality. TIMOTHY BALLARD, MD, MPH, General Preventive Medicine Residency, Uniformed Services University of the Health Sciences. Am Fam Physician. 2015 Oct 15;92(8):717-718.
- 8- Jonklaas, J., Bianco, A. C., Bauer, A. J., Burman, K. D., Cappola, A. R., Celi, F. S., Cooper, D. S., Kim, B. W., Peeters, R. P., Rosenthal, M. S., Sawka, A. M., & American Thyroid

- Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement (2014). Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 24(12), 1670–1751. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>
- 9- Guía Clínica Hipotiroidismo en personas de 15 años y más. Minsal, 2013
- 10-Directriz NICE [NG145] Publicado: 20 de noviembre de 2019. Enfermedad tiroidea: evaluación y manejo
- 11-Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Hipotiroidismo subclínico : una revisión . *JAMA*. 2019; 322 (2): 153–160. doi: 10.1001 / jama.2019.9052
- 12-Peeters, Robin P. Subclinical Hypothyroidism.[doi]10.1056/NEJMcp1611144-<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1611144>. New England Journal of Medicine June 29, 2017 376(26):2556
- 13-Bekkering G E, Agoritsas T, Lytvyn L, Heen A F, Feller M, Moutzouri E et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline *BMJ* 2019; 365 :l2006 doi:10.1136/bmj.l2006
- 14-Adaptado de: Bekkering, GE, Agoritsas, T., Lytvyn, L., Heen, AF, Feller, M., Moutzouri, E. Vermandere, M. (2019). *Tratamiento con hormonas tiroideas para el hipotiroidismo subclínico: una guía de práctica clínica*. *BMJ*, l2006. doi: 10.1136 / bmj.l2006
- 15-Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Hipotiroidismo subclínico : una revisión . *JAMA*. 2019; 322 (2): 153–160. doi: 10.1001 / jama.2019.9052
- 16-Portillo-Sanchez P, Rodriguez-Gutierrez R, Brito JP. Subclinical Hypothyroidism in Elderly Individuals—Overdiagnosis and Overtreatment? A Teachable Moment. *JAMA Intern Med*. 2016;176(12):1741–1742. doi:10.1001/jamainternmed.2016.5756
- 17-Mariotti S, Cambuli VM. Cardiovascular risk in elderly hypothyroid patients. *Thyroid* 2007; 17 (11): 1067-73.Turner MR, Camacho X, Fischer HD, Austin PC, Anderson GM, Rochon PA, et al. Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults: nested case-control study. *BMJ* 2011; 342: d2238-d2238.